

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-128779

(43)Date of publication of application : 09.05.2000

(51)Int.Cl.

A61K 9/48

A61K 9/36

A61K 47/38

(21)Application number : 10-298485

(71)Applicant : MITSUI CHEMICALS INC
MITSUI PHARMACEUT INC

(22)Date of filing : 20.10.1998

(72)Inventor : NAKAJIMA TAKENAO
HANADA SUKENORI
KANEDA MANABU
SHINOZAKI HIROSHI

(54) CONTROLLED RELEASE MEDICINE TYPE PREPARATION

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject preparation having a proper lag time from the administration of the medicine to the release of the medicine in the inside of the body, rapidly finishing the release of the medicine after the lag time, and useful in a medical field for efficient absorption or the like of the medicine by covering a specific tablet with a specified film for controlling the release of the medicine.

SOLUTION: This preparation is obtained by covering (A) a tablet comprising (i) a medicine such as acetaminophen and (ii) a water-swellable material selected from a starch, a croscarmellose sodium, a carmellose calcium and a hydroxypropylcellulose having a low substitution degree, with (B) a film for controlling the release of the medicine comprising (i) 100 pts.wt. ethylcellulose and (ii) 75-1,500 pts.wt. water-insoluble powdery material (preferably talc, magnesium stearate or the like), preferably having 0.1-100 μ m average particle diameter. The preparation can control a lag time with good repeatability by regulating the thickness of the component B, and the kind and the added amount of the component (ii) of the component B.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

19.10.2005

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-128779

(P2000-128779A)

(43) 公開日 平成12年5月9日 (2000. 5. 9)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マコ-ト* (参考)
A 6 1 K 9/48		A 6 1 K 9/48	S 4 C 0 7 6
9/36		9/36	
47/38		47/38	D

審査請求 未請求 請求項の数12 O L (全 10 頁)

(21) 出願番号	特願平10-298485	(71) 出願人	000005887 三井化学株式会社 東京都千代田区霞が関三丁目2番5号
(22) 出願日	平成10年10月20日 (1998. 10. 20)	(71) 出願人	591075489 三井製薬工業株式会社 東京都中央区日本橋3-12-2
		(72) 発明者	中嶋 武尚 東京都中央区日本橋3丁目12番2号 三井 製薬工業株式会社内
		(74) 代理人	100100893 弁理士 渡辺 勝 (外3名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 薬物放出制御型製剤

(57) 【要約】

【課題】 所望のラグタイムの後、急速に薬物放出し終わるような薬物放出制御型製剤を提供する。

【解決手段】 薬物に水膨潤性物質を加えて作った核錠の表面にエチルセルロースと水不溶性粉末状物質から成る薬物放出制御皮膜を形成する。

【効果】 本発明によれば、薬物放出時に薬物放出皮膜が大きく開口し、ラグタイムの後、急速に薬物放出を終了することができる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 薬物と水膨潤性物質とからなる核錠に、水不溶性粉末状物質を含み、エチルセルロースを主体とする薬物放出制御皮膜を被覆した錠剤であって、核錠がデンプン、クロスカルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロースからなる群から選ばれる水膨潤性物質を含有するものであり、かつ薬物放出制御皮膜がエチルセルロース 100 重量部に対して 75~1500 重量部の水不溶性粉末状物質を含有するものである薬物放出制御型錠剤。

【請求項 2】 水不溶性粉末状物質がタルク、ステアリン酸マグネシウム、硬化油及びカルナウバロウからなる群から選ばれる物質である請求項 1 に記載の薬物放出制御型錠剤。

【請求項 3】 請求項 1 または請求項 2 に記載の薬物放出制御型錠剤の薬物放出制御皮膜の表面に、更に pH に依存して溶解する第二の薬物放出制御皮膜を設けた薬物放出制御型錠剤。

【請求項 4】 第二の薬物放出制御皮膜がヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセートサクシネート及びジメチルアミノエチルメタクリレート-メチルメタクリレート酸共重合体からなる群から選ばれるものである請求項 3 に記載の薬物放出制御型錠剤。

【請求項 5】 請求項 1 または請求項 2 に記載の薬物放出制御型錠剤の薬物放出制御皮膜の表面に、更に同じ薬物を含有する層を設けた薬物放出制御型錠剤。

【請求項 6】 請求項 1~4 のいずれかに記載の薬物放出制御型錠剤を 2 種以上充填してなる薬物放出制御型カプセル剤。

【請求項 7】 薬剤の投与から薬物放出開始までの時間（ラグタイム）の異なる請求項 1~4 のいずれかに記載の薬物放出制御型錠剤を 2 種以上充填してなる薬物放出制御型カプセル剤。

【請求項 8】 ラグタイムの異なる請求項 1 または請求項 2 に記載の薬物放出制御型錠剤を 2 種以上充填してなる請求項 7 に記載の薬物放出制御型カプセル剤。

【請求項 9】 請求項 1 または請求項 2 に記載の薬物放出制御型錠剤と請求項 3 または請求項 4 に記載の薬物放出制御型錠剤とを 2 種以上充填してなる請求項 7 に記載の薬物放出制御型カプセル剤。

【請求項 10】 ラグタイムの異なる請求項 3 または請求項 4 に記載の薬物放出制御型錠剤を 2 種以上充填してなる請求項 7 に記載の薬物放出制御型カプセル剤。

【請求項 11】 薬物放出を制御しない製剤と、請求項 1~4 のいずれかに記載の薬物放出制御型錠剤 1 種以上とを充填してなる薬物放出制御型カプセル剤。

【請求項 12】 薬物放出を制御しない製剤が錠剤、散剤または顆粒剤である請求項 11 に記載の薬物放出制御型カプセル剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は薬物放出制御型製剤に関するものであり、詳しくは薬剤を投与してから体内でその薬物（薬効成分）を放出開始する迄に相当の時間（ラグタイム）を有し、その後急速に薬物を放出する製剤を提供することにある。更にラグタイムの異なるこれらの薬物放出制御型製剤を組み合わせることにより、薬物濃度を一定に保って持続的に放出したり、あるいは薬物を一定時間間隔で間歇的に放出する製剤等を提供することも本発明の目的である。この種の製剤は薬物を効率よく吸収させたり、薬効を長時間持続させたり、副作用の発現を抑制したりするために医薬分野で有利に使用される。

【0002】

【従来の技術】 本発明に関係ある従来技術については、①特開平4-338323公報、②特開平4-273816公報、③特開昭62-30709公報、④特開昭52-64420公報、⑤特公昭44-26315公報等に記載がある。

【0003】 ①、②及び③はラグタイムの後に薬物をシグモイド状に放出するよう制御する製剤に関するものであり、④及び⑤はラグタイムの後に薬物を徐々に放出するよう制御する製剤に関するものである。

【0004】 ①、②及び③は、薬物放出制御皮膜の形成法がそれぞれ異なるもので、①は熱熔融コーティング法、②は圧縮（有核打錠）法、③はフィルムコーティング法によるものであり、それぞれ皮膜形成法に起因する欠点を有する。

【0005】 ①の薬物放出機構は、外界から浸入する水分による皮膜及び製剤内容物の膨潤及びそれに伴う薬効成分の系外への浸出である。薬物溶出はシグモイド型を示し、薬物放出制御皮膜を施す前に比べてラグタイム後の溶出速度が低下する。薬物放出制御皮膜を形成するコーティング材料に高融点物質を用いた場合には、皮膜形成時に薬物が劣化する場合がある。一方、コーティング材料が低融点物質の場合は保存中に薬物放出制御皮膜が軟化変形して放出特性が変化する場合がある。

【0006】 ②の薬物放出機構は、外界から浸入する水分による内核錠の膨潤及びそれに伴う薬物放出制御粉体層の破壊による薬効成分の系外への浸出である。ラグタイムは薬物放出制御粉体層の厚みを変えることにより調節するが、内核錠の位置決めを正確に行うことが難しく、薬物放出制御粉体層厚にばらつきが生じて再現性良く粉体層厚を形成できぬため、ラグタイムのばらつきが大きい。圧縮法により形成される薬物放出制御層は多孔質であり、コーティング法による緻密な薬物放出制御膜に比べると大幅に厚くなるため製剤は大型化し、服用が困難となる場合がある。

【0007】 ③の薬物放出機構は、外界から浸入する水分による製剤内容物の膨張による薬物放出制御皮膜の破

裂及び皮膜開口部からの薬効成分の系外への放出である。薬物放出制御皮膜の基剤であるポリマーは柔軟性を有するため、製剤内容物の膨張力は皮膜の変形等にも費やされて効率的に皮膜破裂力として働かず、したがって皮膜破裂が生じても大きな開口にはなり得ず、薬物放出速度は低下する。ラグタイムの調節は薬物放出制御皮膜の膜厚を変えて水分浸入速度を調節することによって行うので、ラグタイムを延ばすために皮膜を厚くすると皮膜強度が上がり破裂し難くなることから、調節できるラグタイムの範囲は狭い。

【0008】④、⑤の薬物放出機構は、外界から浸入する水分による製剤内容物の膨潤による薬物放出制御皮膜の破裂及び皮膜開口部からの薬効成分の系外への放出である。薬物が徐々に放出するように、内核には吸水によりゲル状またはコロイド状となる添加物を配合し、また皮膜開口も小さいため急速な薬物放出はできない。

【0009】上記の薬物放出制御皮膜を施した製剤（顆粒、錠剤）あるいは有核錠では、明瞭なラグタイムが認められないかまたは認められたとしてもその再現性が低い。ラグタイムの後に起こる薬物放出の速度が皮膜の破裂・開口が小さいため内核の薬物放出速度より低い。そのほか製剤が大型化するため服用し難い、その製造に特殊な機器を必要とするあるいは生産性が低い等の欠点がある。

【0010】

【発明が解決しようとする課題】本発明の主要課題は、薬剤を投与してから体内で薬物の放出を開始するまでに相当の時間（ラグタイム）を有し、その後急速に薬物放出し終わるような薬物放出制御型製剤を提供することで、具体的には製剤の薬物放出のラグタイム及び薬物放出速度を製剤の構造によって制御することである。その他の応用ないしは展開課題は、具体的な薬物放出パターン、例えば薬物濃度を一定に保って持続的に放出するパターン、薬物を一定時間間隔で間歇的に放出するパターンなどに対応する製剤を提供することであり、以下、具体的に述べる。

【0011】1) 半減期が短い薬物の持効化を可能とする。

【0012】一般に、半減期の短い薬物ほど持効化が必要である。従来技術では、持効化には徐放化する方法と胃溶性部分と腸溶性部分を組み合わせる方法の二法がある。徐放化する方法は、半減期が極めて短い薬物の場合、初回通過効果の影響を大きく受けて生物学的利用能が大幅に低下するため、適さないとされている。一方、胃溶性部分と腸溶性部分を組み合わせた製剤は、先ず胃内で胃溶性部分が溶けて急速に薬物を放出し、腸溶性部分は胃内では溶けずに一定時間（ラグタイム）滞留した後、腸に移行して溶解し急速に薬物を放出するという二段放出を示し、各段の薬物放出は速いため生物学的利用能の低下は防ぐことができる。しかし、胃内滞留時間は

個人差が大きいので、腸溶性部分の薬物放出時間に個人差が生ずるという欠点があった。また、無酸症や低酸症のように胃内の酸性度が低い患者においては、腸溶性部分も胃溶性部分とほぼ同時に胃内で溶解するため、血中濃度が上がり過ぎて副作用が出現する恐れがあり、また、持効性を示さないという欠点があった。本発明の課題は、薬物放出を速くすることにより生物学的利用能を低下させず、また、ラグタイムは消化管内の酸度に影響されぬため個人差を少なくし、また、多段型製剤とすることにより薬効を持続させることである。

【0013】2) 特定の時間に体内で薬物を放出させる。

【0014】例えば高血圧患者において就寝後に血圧が低下し、早朝から血圧の上昇が始まる例が報告されている。本発明の課題は、就寝前に薬物を投与し、就寝後の血圧の低い一定時間は薬物を放出せず、血圧が上昇し始める時間に薬物放出が始まるようにラグタイムを設定することである。

【0015】3) 特定の消化管部位で薬物を放出させる。

【0016】例えば薬物がペプチドである場合、消化管内の酵素により分解を受けるため、酵素が少ない消化管部位（例えば大腸）で薬物を放出させることが望ましいが、従来技術では困難であった。本発明の課題は、製剤の表面に腸溶性皮膜を施すことにより、製剤が小腸に移行して腸溶性皮膜が溶けた後、所望の消化管部位に到達したときに薬物放出するようにラグタイムを設定することである。

【0017】4) 多様な薬物放出特性を得る。

【0018】従来の薬物放出曲線は、放物線型を基本とする徐放性製剤か、または胃溶性部分と腸溶性部分の組み合わせによる二段放出型製剤が殆どであり、ラグタイムを変えることができぬため、薬物放出特性の制御には限界があった。本発明の課題は、ラグタイムの異なる製剤を種々組み合わせることにより、多様な薬物放出特性を得ることである。

【0019】

【課題を解決するための手段】本発明は、上記課題を解決するために薬物に水膨潤性物質を加えて核錠を作り、この核錠の表面にエチルセルロースを主要成分とする薬物放出制御皮膜を形成するものである。

【0020】薬物に水膨潤性物質を加えて作った核錠は、薬物放出制御皮膜を通して浸入する水を吸収して膨張し、表面を被覆している薬物放出制御皮膜を確実に破壊させて薬物を放出するに至る。薬物放出制御皮膜が破裂するまでの間に（ほぼラグタイムに相当する）、核錠は浸入してくる水により膨潤状態になっているので、膜が破裂した後は薬物の放出が急速に起こり短時間で終了する。製剤が上記の構成をとることにより、薬物放出のラグタイム及び速度を確実に制御する製剤を製造でき

る。

【0021】本発明の主要課題解決に付随して、当然その応用ないしは展開課題が生じてくるが、これらの課題の解決は、主要課題解決の後にはそれほど困難を伴わずに解決できる。

【0022】例えば、薬剤投与一定時間後より薬物放出を開始し、一定時間ほぼ一定濃度の薬物放出を持続するような製剤が必要ならば、ラグタイムの異なるもの何種類かを目的に合わせて適当な割合で組み合わせて調製できる。また、薬物放出を間歇的に行うような製剤が必要ならば、ラグタイムの大きく異なる本発明の錠剤を何種類か組み合わせてカプセルに充填してカプセル剤とすれば、目的を達成することができる。更に、従来の製剤と一定のラグタイムを持つ本発明の製剤とを組み合わせ、カプセルに充填してカプセル剤とすれば、一度の投与で従来の製剤を投与して一定時間を経過後に本発明の薬物が確実に放出されるような製剤を調製することも可能である。

【0023】

【発明の実施の形態】本発明の薬物放出制御型製剤の主要実施形態は、薬物と水膨潤性物質とからなる核錠の表面に、水不溶性粉末状物質を含むエチルセルロースで薬物放出制御皮膜層を形成した錠剤である。核錠は薬物及び水膨潤性物質を必須成分とし、その他に通常の医薬品製剤に添加される賦形剤、結合剤、滑沢剤等含んでもよい。必須成分の薬物は特に限定されない。現在、一般に使用されている薬物でもよいし、通常の使用許容条件を満たすものであれば、新しい医薬薬効成分であってもよい。本発明に係る製剤の一例を図1に、更に、図1の製剤の崩壊過程を図2及び図3に示す。

【0024】本発明で使用するのに適した水膨潤性物質としては、その機能から考えて、水と接触すると水分を吸収して膨潤する物質であって医薬製剤に添加できるのであればよいが、本発明に使用するものとしては、デンプン、クロスカルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルスターチまたは低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが最適である。

【0025】本発明で使用するのに適した賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、マンニトール、ソルビトール、結晶セルロース、リン酸カルシウム等を挙げることができる。また、結合剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、マクロゴール類、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、デンプン糊等を挙げることができる。更に、滑沢剤としては、例えばステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、軽質無水ケイ酸等を挙げることができる。

【0026】水膨潤性物質の割合は、通常薬物に対して約5〜70重量部の割合で、必要ならばそれに賦形剤、滑沢剤、崩壊剤等を加えて打錠する。

【0027】本発明の核錠は、上述の成分を混ぜ合わせて、通常用いる錠剤の製造法に従って製造すればよい。核錠の大きさは、通常直径4〜20mmである。

【0028】本発明の製剤の薬物放出制御皮膜は、エチルセルロースに水不溶性粉末状物質をエチルセルロース100重量部に対して75〜1500重量部の割合で添加して、通常用いられるスプレーコーティングによるフィルムコーティング法により形成することができる。皮膜基材となる水不溶性ポリマーを溶媒に溶かし、水不溶性粉末状物質及び必要ならば可塑剤、滑沢剤等を加えてコーティング液を調製し、この液を核錠にスプレーしながら乾燥して、皮膜を形成する。

【0029】水不溶性ポリマーはエチルセルロースが主要成分であり、場合によってはメチルセルロース、セラック、ポリビニルアセテート、ポリメチルスチレン、ポリジエチルアミノメチルスチレン、ポリエチレンオキサイド、ジメチルアミノエチルメタクリレート−メチルメタクリレート共重合体等を一部併用してもよい。併用する場合は、例えば、エチルセルロースの20重量%まで、好ましくは10重量%までの量を併用する物質で置き換えて用いることができる。すなわち、エチルセルロース：併用物質が80：20〜100：0（重量比）、好ましくは90：10〜100：0（重量比）とすることができる。

【0030】溶媒としては、水、低級アルコール（エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール等）、低級アルカノン（例えば、アセトン、メチルエチルケトン等）ジクロロメタン、ジクロロエタンまたはこれらの混合液を使用すればよい。

【0031】水不溶性粉末状物質としては、例えば、タルク、ステアリン酸及びその塩、パルミチン酸、二酸化ケイ素、無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、合成ヒドロタルサイト、酸化チタン、水酸化アルミゲル、炭酸カルシウム、乳酸カルシウム、ベントナイト、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、リン酸水素カルシウム、デンプン、セルロース、キチン、キトサン、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、硬化油、蠟（例えばカルナウバロウ、サラシミツロウ等）等が挙げられるが、本発明ではタルク、ステアリン酸マグネシウム、硬化油またはカルナウバロウが有利に用いられる。

【0032】薬物放出制御皮膜を破裂させ、しかも皮膜破裂部を大きく開口させるために皮膜中に添加する水不溶性粉末状物質の平均粒子径は0.1〜200 μ m、望ましくは0.1〜100 μ mである。

【0033】皮膜中に添加する水不溶性粉末状物質の量は、エチルセルロース100重量部に対して75〜1500重量部、望ましくは100〜1000重量部である。水不溶性粉末状物質の量がエチルセルロース100重量部に対して75重量部以下の場合、膜厚が小さい製剤では皮膜の破裂は認められるもののラグタイムは認められず、膜厚が大きい

製剤のでは皮膜の破裂が認められず薬物を徐々に放出するだけで急速な薬物の放出は認められない。水不溶性粉末状物質の量がエチルセルロース100重量部に対して1500重量部以上の場合、水不溶性粉末状物質とエチルセルロースとのバランスが崩れて薬物放出制御皮膜の強度が低下してしまい、核錠を被覆するにおいて制御できなくなる。

【0034】薬物放出制御皮膜の総重量は、目的とするラグタイムを得るために任意に調節することができるが、通常、核錠100重量部に対して0.5~80重量部である。

【0035】薬物放出制御皮膜には通常この分野で使用される可塑剤（例えば、クエン酸トリエチル、トリアセチン、マクロゴール、グリセリン脂肪酸エステル、炭酸プロピレン等）を加えてもよい。

【0036】第二の薬物放出制御皮膜の成分としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ジメチルアミノエチルメタクリレート-メチルメタクリレート共重合体、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、アクリル酸メタクリル酸メチルコポリマー、アクリル酸メタクリル酸エチルコポリマー、セラック等の腸溶性コーティング剤が挙げられるが、本発明ではヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ジメチルアミノエチルメタクリレート-メチルメタクリレート共重合体が有利に用いられる。

【0037】第二の薬物放出制御皮膜には通常この分野で使用される可塑剤（例えば、クエン酸トリエチル、トリアセチン、マクロゴール、ポリエチレングリコール、グリセリン脂肪酸エステル、炭酸プロピレン等）を加えてもよい。

【0038】このようにして製造された本発明の薬物放出制御型錠剤の好ましい大きさは直径4~20mmである。

【0039】カプセル剤を製造するには、上記の各製法により製造された薬物放出制御型錠剤をカプセル充填機を用いてカプセルに充填する方法により、薬物放出制御型カプセル剤を製造する。

【0040】カプセルとしては、通常のゼラチンカプセル、ヒドロキシプロピルメチルセルロースカプセルあるいはデンプンカプセル等（例えば日本薬局方硬カプセル）が使用できる。

【0041】以上述べたように、本発明の薬物放出制御型製剤は優れた効果を種々有しており、従来技術の持つ問題点を解決したものである。

【0042】以下、この発明を実施例、比較例及び試験例に従って具体的に説明するが、本発明はこれらによって限定されるものではない。造粒装置として大和化工機製のNG-150型攪拌造粒機、打錠装置として畑鉄工所社製

のP-18型ロータリー打錠機、コーティング装置としてフロイント産業社製のハイコーターミニ型流動層コーティング機をそれぞれ用いた。

【0043】

【実施例】以下、実施例により本発明を更に詳細に説明する。なお、実施例1~7で得られた錠剤の構成を図4に、実施例8で得られた錠剤の構造を図5に、実施例9で得られたカプセル剤の構造を図6にそれぞれ示す。

【0044】実施例1 核錠及びタルク含有皮膜錠剤（試験製剤A~D）

(1) 塩酸ニフェカラン180.0g、クロスカルメロースナトリウム47.5g、フマル酸148.0gを混合し、ヒドロキシプロピルセルロース4.0gをエタノール80.0gに溶解した溶液を滴下しながら攪拌造粒機を用いて混練造粒し、これを40℃で1時間乾燥した後、20メッシュ標準篩を通過させて核錠製造用顆粒を得、この顆粒350.0gをとりステアリン酸マグネシウム1.8gを加えて混合した後、直径5.0mmの臼と4.0mmRの凹面杵で打錠機を使用して、回転数30r.p.m.、予圧約100kg/杵、本圧約350kg/杵の条件で打錠して重量53.0mgの核錠（試験製剤A）を得た。

(2) 得られた核錠300.0gをコーティング装置に入れ、エチルセルロース64.8g、タルク64.8g、グリセリン脂肪酸エステル8.0g、エタノール1720.0g、ジクロロメタン320.0gからなる溶液を噴霧コーティングし、核錠100重量部に対してエチルセルロース2.1重量部及びタルク2.1重量部よりなる膜厚の皮膜を核錠の表面に形成して、薬物放出制御型錠剤（試験製剤B）を得た。同様に、核錠100重量部に対してエチルセルロース4.0重量部及びタルク4.0重量部よりなる膜厚の皮膜を核錠の表面に施した製剤（試験製剤C）ならびにエチルセルロース6.4重量部及びタルク6.4重量部よりなる膜厚の皮膜を核錠の表面に施した薬物放出制御型製剤（試験製剤D）を得た。

【0045】

実施例2 タルク含量変更錠剤（試験製剤E）

実施例1と同様にして得られた核錠300.0gをコーティング装置に入れ、エチルセルロース32.4g、タルク64.8g、グリセリン脂肪酸エステル4.0g、エタノール860.0g、ジクロロメタン160.0gからなる溶液を噴霧コーティングし、核錠100重量部に対してエチルセルロース8.3重量部及びタルク22.4重量部よりなる皮膜を核錠の表面に形成した薬物放出制御型錠剤を得た。

【0046】

実施例3 タルク含量変更錠剤（試験製剤F）

実施例1と同様にして得られた核錠300.0gをコーティング装置に入れ、エチルセルロース24.3g、タルク85.1g、ヒドロキシプロピルセルロース2.7g、グリセリン脂肪酸エステル3.0g、エタノール645.0g、ジクロロメタン120.0gからなる溶液を噴霧コーティングし、核錠100重量部に対してエチルセルロース6.4重量部及びタルク22.5重

量部よりなる膜厚の皮膜を核錠の表面に形成した薬物放出制御型錠剤を得た。

【0047】

実施例4 タルク含量変更錠剤(試験製剤G)

実施例1と同様にして得られた核錠300.0gをコーティング装置に入れ、エチルセルロース18.8g、タルク94.0g、ヒドロキシプロピルセルロース2.0g、クエン酸トリエチル2.4g、エタノール500.0g、ジクロロメタン93.0gからなる溶液を噴霧コーティングし、核錠100重量部に対してエチルセルロース4.0重量部及びタルク20.0重量部よりなる膜厚の皮膜を核錠の表面に形成した薬物放出制御型錠剤を得た。

【0048】

実施例5 タルク含量変更錠剤(試験製剤H)

実施例1と同様にして得られた核錠300.0gをコーティング装置に入れ、エチルセルロース20.3g、タルク203.0g、ヒドロキシプロピルセルロース2.3g、グリセリン脂肪酸エステル2.3g、エタノール537.5g、ジクロロメタン100.0gからなる溶液を噴霧コーティングし、核錠100重量部に対してエチルセルロース6.4重量部及びタルク64.0重量部なる膜厚の皮膜を核錠の表面に形成した薬物放出制御型錠剤を得た。

【0049】

実施例6 カルナウバロウ含有皮膜錠剤(試験製剤I)

実施例1と同様にして得られた核錠300.0gをコーティング装置に入れ、エチルセルロース24.4g、ポリシグワックス-103(カルナウバロウ:商標、フロイント(株)製)48.8g、グリセリン脂肪酸エステル3.0g、エタノール612.0g、ジクロロメタン153.0gからなる溶液で噴霧コーティングし、核錠100重量部に対してエチルセルロース3.6重量部、及びカルナウバロウ7.2重量部よりなる皮膜を核錠の表面に形成した薬物放出制御型錠剤を得た。

【0050】実施例7 ステアリン酸マグネシウム含有皮膜錠剤(試験製剤J)

実施例1と同様にして得られた核錠300.0gをコーティング装置に入れ、エチルセルロース32.4g、ステアリン酸マグネシウム64.8g、グリセリン脂肪酸エステル4.0g、エタノール860.0g、ジクロロメタン160.0gからなる溶液で噴霧コーティングし、核錠100重量部に対してエチルセルロース4.0重量部、及びステアリン酸マグネシウム8.0重量部よりなる皮膜を核錠の表面に形成した薬物放出制御型錠剤を得た。

【0051】実施例8 第二の薬物放出制御層を有する錠剤(試験製剤K)

実施例3と同様にして得られた薬物放出制御型錠剤にさらにオイドラギットL100を20.0g、タルク4.0g、マクロゴール6000R 2.0g、エタノール200.0g及び精製水53.0gからなる溶液を噴霧コーティングし、核錠100重量部に対してオイドラギットL100 4.9重量部よりなる皮膜を

核錠の表面に形成した、第二の薬物放出制御層を有する薬物放出制御型錠剤を得た。

【0052】

実施例9 薬物三段放出型カプセル剤(試験製剤L)

実施例1と同様にして得られた核錠と、同じく実施例2と同様にして得られた薬物放出制御型錠剤の皮膜量の少ない錠剤及び皮膜量の多い錠剤各1錠ずつ計3錠をゼラチン硬カプセル(日本エランコ社製、2号)に充填したカプセル剤を得た。

10 【0053】実施例10 核錠及びタルク含有皮膜錠剤(試験製剤M、N)

(1) アセトアミノフェン180.0g、クロスカルメロースナトリウム47.5g、乳糖148.0gを混合し、撹拌造粒機を用いて、ヒドロキシプロピルセルロース4.0gをエタノール80.0gに溶解した溶液を滴下して造粒し、これを40℃で1時間乾燥した後、20メッシュ標準篩を通過させて核錠製造用顆粒を得、この顆粒350.0gをとりステアリン酸マグネシウム1.8gを加えて混合した後、直径5.0mmの白と4.0mmRの凹面杵で打錠機を使用して、回転数30r.p.m.、予圧約100kg/杵、本圧約350kg/杵の条件で打錠し、重量53.0mgの核錠(試験製剤M)を得た。

(2) 得られた核錠300.0gをコーティング装置に入れ、エチルセルロース32.4g、タルク32.4g、グリセリン脂肪酸エステル4.0g、エタノール900.0g、精製水100.0gからなる溶液を噴霧コーティングし、核錠100重量部に対するエチルセルロース5.8重量部、タルク5.8重量部からなる膜厚の皮膜を核錠の表面に形成した薬物放出制御型錠剤(試験製剤N)を得た。

30 【0054】比較例1 タルク(水不溶性粉末状物質)を使用しない例

実施例1と同様にして得られた核錠300.0gをコーティング装置に入れ、エチルセルロース32.4g、グリセリン脂肪酸エステル4.0g、エタノール860.0g、精製水160.0gからなり、水不溶性粉末状物質は無添加の溶液で核錠を噴霧コーティングし、核錠100重量部に対するエチルセルロース2.1重量部(試験製剤O)及び4.0重量部(試験製剤P)よりなる膜厚の皮膜をそれぞれ核錠の表面に形成した薬物放出制御型錠剤を得た。

40 【0055】比較例2 タルク(水不溶性粉末状物質)の使用量が本発明の下限より少ない例

実施例1と同様にして得られた核錠300.0gをコーティング装置に入れ、エチルセルロース32.4g、タルク16.2g、グリセリン脂肪酸エステル4.0g、エタノール860.0g、精製水160.0gからなる溶液で核錠を噴霧コーティングし、核錠100重量部に対してエチルセルロース2.1重量部及びタルク1.1重量部(試験製剤Q)ならびにエチルセルロース4.0重量部及びタルク2.0重量部(試験製剤R)からなる量の皮膜をそれぞれ核錠の表面に形成した薬物放出制御型錠剤を得た。

50 【0056】以下に、この発明の効果を示すために、溶

出試験結果及び血中濃度測定結果を示す。

【0057】溶出試験

試験製剤：溶出試験には次の製剤を用いた。

試験製剤A；実施例1の(1)の核錠

試験製剤B；実施例1の(2)の錠剤

試験製剤C；実施例1の(2)の錠剤

試験製剤D；実施例1の(2)の錠剤

試験製剤E；実施例2の錠剤

試験製剤F；実施例3の錠剤

試験製剤G；実施例4の錠剤

試験製剤H；実施例5の錠剤

試験製剤I；実施例6の錠剤

試験製剤J；実施例7の錠剤

試験製剤K；実施例8の錠剤

試験製剤L；実施例9のカプセル剤

試験製剤M；実施例10の(1)の核錠

試験製剤N；実施例10の(2)の錠剤

試験製剤O；比較例1の錠剤

試験製剤P；比較例1の錠剤

試験製剤Q；比較例2の錠剤

試験製剤R；比較例2の錠剤

【0058】試験法：第13改正日本薬局方（以下、日局）溶出試験法II（パドル法）に従った。

【0059】試験液；日局第一液または日局リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液pH6.0

試験条件；温度37℃、試験液量900ml、回転数100r.p.m.

試験結果；試験結果を以下の図7～図12に示した。

【0060】タルクの量がエチルセルロース量の一定の割合であり、膜厚（皮膜量と相関）がそれぞれ異なる薬物放出制御型錠剤三製剤の溶出曲線を図7に示す。製剤Bではラグタイムは約1時間で薬物放出に要する時間は1時間以内、製剤Cではラグタイムは約2時間で薬物放出に要する時間は1時間以内、製剤Dではラグタイムは約3時間で薬物放出に要する時間は1時間以内であり、コントロール（核錠、製剤A）ではラグタイムが認められず1時間以内に急速に薬物が放出される。薬物放出制御型製剤は、いずれも一定のラグタイムの後、薬物が急速に放出されることがわかる。薬物放出制御型錠剤の皮膜が厚くなるに従ってラグタイムが長くなり、薬物放出制御型錠剤の皮膜の破裂性は皮膜が厚くなっても損なわれない。

【0061】タルクの量をエチルセルロース100重量部に対して300、350、500及び1000重量部とした薬物放出制御型錠剤の溶出曲線を図8に示す。製剤Eのラグタイムは約5.5時間で薬物放出に要する時間は1時間以内、製剤Fのラグタイムは約3時間で薬物放出に要する時間は1時間以内、製剤Gのラグタイムは約2時間で薬物放出に要する時間は1時間以内、製剤Hのラグタイムは約1.5時間で薬物放出に要する時間は1時間以内であり、いずれもラグタイムの後急速に薬物が放出される。

水不溶性粉末状物質の量を多くしてもラグタイムが認められ、続いて急速に薬物が放出されることには変わりはないが、ラグタイムの長さは皮膜処方により異なる。膜厚だけでなく水不溶性粉末状物質の添加割合を変えることでも、ラグタイムの長さを調節できることがわかる。

【0062】水不溶性粉末状物質がカルナウバロウである錠剤、及び水不溶性粉末状物質がステアリン酸マグネシウムである錠剤の溶出曲線を図8に示す。製剤Iはラグタイムが約4.5時間で薬物放出に要する時間は約1時間、製剤Jでラグタイムが約3.5時間で薬物放出に要する時間は1時間であり、水不溶性粉末状物質の種類を変えても一定のラグタイムの後、急速に薬物が放出される。

【0063】本発明の薬物放出制御型錠剤に、第二の薬物放出制御皮膜として腸溶性皮膜を施した製剤（試験製剤K）の溶出曲線を図9に示す。胃液の代わりに用いた日局第一液（pH 1.2）中では薬物放出に至らず、腸液の代わりに用いた日局リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液pH 6.0 中では約2時間のラグタイムの後、1時間以内に急速に薬物が放出される。第一の薬物放出制御皮膜のラグタイムと第二の薬物放出制御皮膜である腸溶性皮膜の溶解pHをそれぞれ調節することにより、小腸から大腸の所望の部位において薬物を急速に放出可能である。この方法はペプチドの経口投与にも有用である。

【0064】核錠及び薬物放出制御型錠剤でラグタイムの異なる二製剤（製剤D及び製剤E）をそれぞれ1錠ずつとり、これらを一緒にカプセルに充填した製剤（製剤L）の放出曲線を図10に示す。このカプセル剤は投与直後、約3時間後及び約5時間後にそれぞれ薬物を急速に放出する多段型の薬物放出を示し、薬物含量やラグタイムが異なる種々の錠剤を複数個組み合わせることにより、薬物の放出速度と放出パターンを自在に制御できる。また、種々のラグタイムを有する本発明の製剤を組み合わせることにより、一定時間、薬物の血中濃度を維持することができる。これは、初回通過効果の大きい薬物に適用すると、持効化に伴うバイオアベイラビリティの低下を最小限に抑えることができる等の利点を有する。

【0065】薬物としてアセトアミノフェンを用いたコントロール（核錠、試験製剤M）及び薬物放出制御型錠剤（試験製剤N）の溶出曲線を図11に示す。コントロールではラグタイムが認められず1時間以内に速やかに薬物が放出されるのに対し、試験製剤Nでは約3時間のラグタイムの後、1時間以内に急速に薬物が放出され、薬物の種類が変わっても本発明の効果が認められる。

【0066】図12にはエチルセルロース量に対する水不溶性粉末状物質（タルク）の量が本発明の薬物放出制御型製剤より少ない0量部及び50重量部の製剤の溶出曲線をそれぞれ示す。タルク無添加の皮膜を施した製剤（比較製剤O及びP）では膜厚の大小に関らずいずれも破裂

は認められず、薬物を徐々に（10時間で21～38%）放出するだけで、急速な薬物放出は得られない。タルクが50重量部の皮膜を施した製剤の場合、膜厚が小さい製剤Qでは皮膜の破裂は認められるもののラグタイムは認められず、一方、膜厚が大きい製剤Rでは皮膜の破裂が認められず、薬物を徐々に（7時間で78%）放出するだけで急速な薬物放出は認められない。

【0067】吸収試験

試験法：一夜絶食させたビーグル犬（体重約12kg）3頭に、試験製剤A、G及びDを塩酸ニフェカランとして52.6mgになるようにそれぞれ投与した。投与後、経時的に前肢静脈から採血し、遠心分離後、血漿中の塩酸ニフェカラン濃度を高速液体クロマトグラフ法により測定した。

試験結果：試験結果を以下の図13に示す。血漿中濃度は3頭の平均値で示した。

【0068】この血漿中濃度は図7、及び図8で得られた溶出試験の結果を良く反映している。すなわち、薬物放出を制御しない核錠（試験製剤A）では急速に薬物が放出されるため、血中濃度も薬剤投与後急速な上昇を示すが、薬物放出制御型錠剤（試験製剤G）では薬物投与後1.5時間までは薬物血中濃度が検出されず、その後に起こる急速な薬物放出により血中濃度の急速な上昇が認められて2.5時間に最大値を示した。また、薬物放出制御型錠剤（試験製剤F）では投与後2.5時間までは血漿中濃度が殆ど検出されず、その後に起こる急速な薬物放出により急速な血漿中濃度の上昇が認められて3.5時間に最大値を示した。この結果から、本発明の薬物放出制御型製剤は生体内においても、溶出試験で認められたと同等のラグタイムの後、急速に薬物を放出することがわかる。

【0069】

【発明の効果】本発明によって得られた技術的知見は、以下のとおりである。

【0070】①核錠を薬物放出制御皮膜で覆うことにより薬物の溶出を開始するまでにラグタイムが生ずること、②ラグタイムが薬物放出制御皮膜の膜厚ならびに薬物放出制御皮膜中への水不溶性粉末状物質の種類及び添加量を調節することにより再現性良く制御できること、③核錠中の水膨潤性物質が膨潤して一定時間後に薬物放出制御皮膜が割れるように制御して薬物を放出させることができること、④薬物放出制御皮膜中への多量の水不溶性粉末状物質の添加により膜が割れて大きく開口するかまたは二つ以上に分かれるので、核錠の膨潤崩壊を皮膜が遮らなくなり、急速に薬物が放出されること、⑤ラグタイムの異なる製剤を組み合わせることにより、段階的に薬物が放出されること、⑥医薬品の製造に汎用され

ている製剤機器のみで製造可能であること。

【0071】薬物放出時には薬物放出制御皮膜が破裂し、しかも皮膜破裂部が大きく開口することにより薬物放出の妨げとならず、しかもラグタイムを延ばすために膜厚を上げてても破裂性が損なわれることのない緻密で薄い薬物放出制御皮膜を、通常のフィルムコーティング法により核錠に施すという技術を完成した結果、従来技術では達成し得なかった、ラグタイムの調節が容易でしかも薬物を急速に放出する放出制御型医薬品を完成することができた。

【図面の簡単な説明】

【図1】図1は、本発明の薬物放出制御型錠剤の外観図である。

【図2】図2は、破裂して貝蓋状に大きく開いた薬物放出制御皮膜の概観図である。

【図3】図3は、破裂（分離）した貝蓋状放出制御皮膜の概観図である。

【図4】図4は、実施例1～7の薬物放出制御型錠剤の断面模式図である。①は核錠、②は放出制御皮膜である。

【図5】図5は、実施例8の薬物放出制御型錠剤の断面図である。①は核錠、②は薬物放出制御皮膜、③は腸溶性皮膜である。

【図6】図6は、実施例9の薬物放出制御型カプセル剤の断面模式図である。①は核錠、②及び③はいずれも薬物放出制御型錠剤、④は硬カプセルのキャップ部、⑤は硬カプセルのボディー部である。

【図7】図7は製剤A～Dの溶出試験におけるAは製剤Aの、Bは製剤Bの、Cは製剤Cの、Dは製剤Dのそれぞれ溶出曲線を示す。

【図8】図8は製剤E～Jの溶出試験におけるEは製剤Eの、Fは製剤Fの、Gは製剤Gの、Hは製剤Hの、Iは製剤Iの、Jは製剤Jのそれぞれ溶出曲線を示す。

【図9】図9は製剤Kの溶出試験におけるK-1は日局第一液中の溶出曲線を、またK-2は日局リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液pH6.0中の溶出曲線をそれぞれ示す。

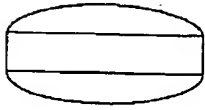
【図10】図10は製剤Lの溶出試験における溶出曲線を示す。

【図11】図11は製剤M及びNの溶出試験におけるMは製剤Mの、Nは製剤Nのそれぞれ溶出曲線を示す。

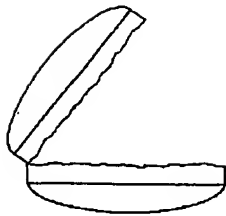
【図12】図12は製剤O～Rの溶出試験におけるOは製剤Oの、Pは製剤Pの、Qは製剤Qの、Rは製剤Rのそれぞれ溶出曲線を示す。

【図13】図13は製剤のイヌ経口投与実験におけるSは製剤Aの、Tは製剤Gの、Uは製剤Fのそれぞれ血中濃度推移を示す。

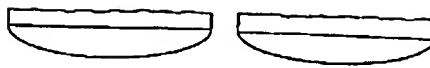
【図1】



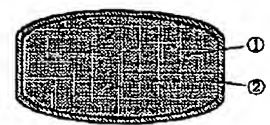
【図2】



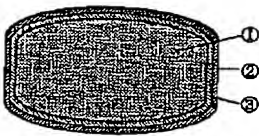
【図3】



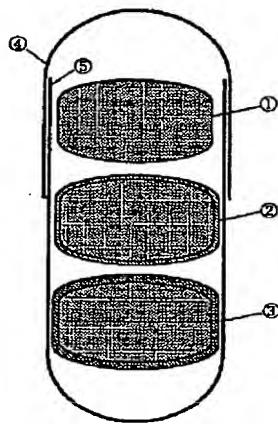
【図4】



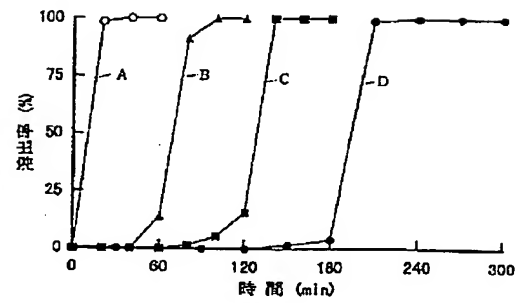
【図5】



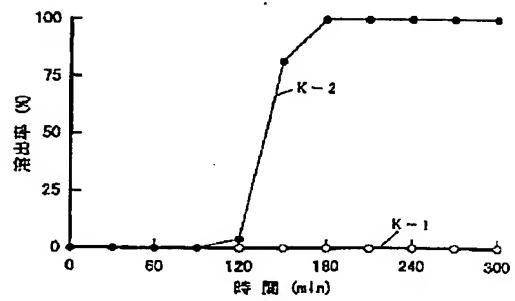
【図6】



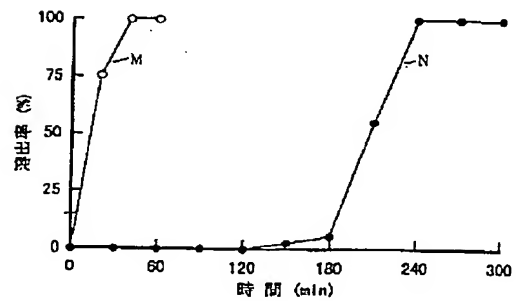
【図7】



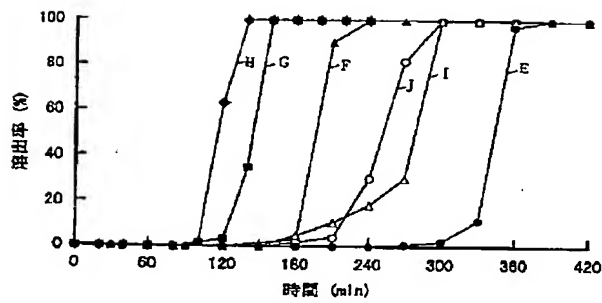
【図9】



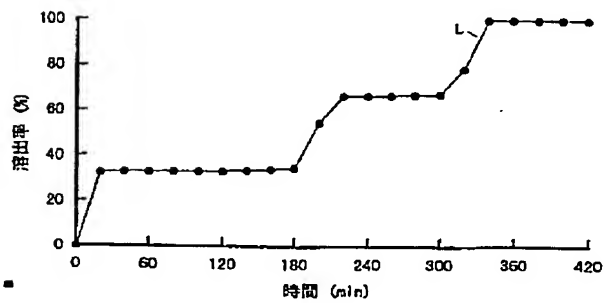
【図11】



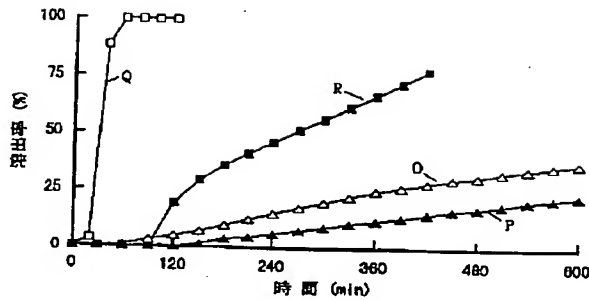
【図8】



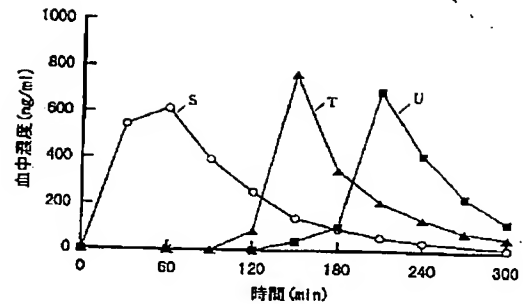
【図10】



【図12】



【図13】



フロントページの続き

(72)発明者 花田 祐則
千葉県茂原市東郷1900番地の1 三井製薬
工業株式会社内

(72)発明者 金田 学
東京都中央区日本橋3丁目12番2号 三井
製薬工業株式会社内

(72)発明者 篠崎 寛
千葉県茂原市東郷1900番地の1 三井製薬
工業株式会社内

Fターム(参考) 4C076 AA39 AA44 AA54 AA95 BB01
DD28 DD37 DD41 DD42 DD46
EE12 EE32 EE33 EE38 EE48
EE51 EE55 FF06 FF31 FF34
FF67 GG14 GG16

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.